

2015—2017年鄂东医疗集团产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌的分布及耐药性分析

张红霞¹, 舒琴², 魏萍², 吴红英^{3*}

1. 鄂东医疗集团市中医医院 创伤外科, 湖北 黄石 435000

2. 鄂东医疗集团市中医医院 检验科, 湖北 黄石 435000

3. 鄂东医疗集团市妇幼保健院 院感办, 湖北 黄石 435004

摘要: 目的 了解2015—2017年鄂东医疗集团产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药性, 为临床合理用药提供参考。方法 采用回顾性调查方法, 对鄂东医疗集团2015—2017年临床分离的产ESBLs肺炎克雷伯菌的分布及耐药性进行统计学分析。结果 共分离肺炎克雷伯菌2 038株, 其中产ESBLs菌株742株, 分离率为36.41%。产ESBLs肺炎克雷伯菌的分离数和分离率呈逐年递增的趋势。标本主要来源于痰液、分泌物、尿液、引流液、血液及腹腔液, 其中痰液、尿液、引流液和腹腔液的分离率较高。科室中ICU、呼吸内科、神经外科、烧伤整形科、血液内科和肿瘤内科的分离率较高。药敏结果显示, 产ESBLs菌株对亚胺培南、美罗培南和阿米卡星的敏感率较高, 对头孢曲松、庆大霉素、头孢他啶和磺胺甲噁唑的敏感率较小。产ESBLs肺炎克雷伯菌对阿米卡星、头孢西丁的敏感率基本稳定, 对阿莫西林克拉维酸钾、哌拉西林舒巴坦、头孢哌酮舒巴坦和左氧氟沙星的敏感率呈下降趋势。结论 产ESBLs肺炎克雷伯菌的分离率呈逐年递增的趋势, 对亚胺培南、美罗培南和阿米卡星的敏感率较高, 但敏感率也呈现一定的下降趋势, 应引起临床科室的高度重视, 加强对抗菌药物的管理, 合理使用, 避免耐药菌株的快速出现。

关键词: 肺炎克雷伯菌; 超广谱 β -内酰胺酶; 临床分布; 敏感性

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)05-1262-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.056

Analysis on distribution and drug resistance of extended spectrum β -lactamases-producing *Klebsiella pneumoniae* in Edong Healthcare from 2015 to 2017

ZHANG Hong-xia¹, SHU Qin², WEI Ping², WU Hong-ying³

1. Department of Traumatology, Edong Healthcare City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huangshi 435000, China

2. Department of Laboratory, Edong Healthcare City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huangshi 435000, China

3. Cross Infection Control Office, Edong Healthcare City Hospital of Maternal and Child Health Care, Huangshi 435004, China

Abstract: Objective To study the clinical distribution and drug resistance of extended spectrum β -lactamases (ESBLs)-producing *Klebsiella pneumoniae* in Edong Healthcare from 2015 to 2017, and to provide the reference for reasonable use of antibiotics.

Methods A retrospective survey was conducted to analyze the distribution and drug resistance of *K. pneumoniae* in Edong Healthcare from 2015 to 2017. **Results** A total of 2 038 strains of *K. pneumoniae* were isolated, and there were 742 cases of ESBLs-producing *K. pneumoniae*, and the separation rate was 36.41%. The strains and separation rate of ESBLs-producing *K. pneumoniae* had a tendency of increasing year by year. The specimens were mainly obtained from the sputum, secretions, urine, drainage fluid, blood, and peritoneal fluid. And the separation rate of sputum, urine, drainage fluid, and peritoneal fluid were higher. The separation rate of ICU, department of respiratory, department of neurosurgery, department of burn and plastic surgery, department of hematology and department of oncology were higher. Drug sensitivity test showed drug sensitive rates of ESBLs-producing *K. pneumoniae* against imipenem, meropenem, and amikacin were higher. The drug sensitive rates of ESBLs-producing *K. pneumoniae* against ceftriaxone, gentamicin, ceftazidime, and sulfamethoxazole were lower. The sensitivity rates against amikacin and cefoxitin were basically stable,

收稿日期: 2017-11-16

作者简介: 张红霞, 女, 主管护师, 研究方向为临床感染控制。E-mail: zhanghongxia000012@163.com

*通信作者 吴红英, 女, 本科, 副主任药师, 研究方向为临床感染控制。E-mail: 564225717@qq.com

and against amoxicillin clavulanate potassium, piperacillin sulbactam, cefoperazone sulbactam and levofloxacin were decreased year by year. **Conclusion** The separation rate of ESBLs-producing *K. pneumoniae* increases year by year, and sensitive rates of imipenem, meropenem, and amikacin are higher, but sensitive rates has an downward trend. Clinical departments should attach great importance to strengthen the management of antimicrobial drugs to avoid the emergence of drug-resistant strains.

Key words: *Klebsiella pneumoniae*; extended spectrum beta lactamases; clinical distribution; sensitivity

超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 是由质粒介导的能水解青霉素类、头孢菌素类、单环内酰胺类抗生素的耐药性酶, 由于作用底物广泛而称之为超广谱 β -内酰胺酶, ESBLs 主要由革兰阴性菌产生, 并可在不同种细菌间传播, 且具有多重耐药现象, 对青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类具有较高的耐药性。产 ESBLs 细菌感染发病率较高, 治愈较困难, 延长患者住院时间, 增加相关治疗费用, 给患者及家属带来一定的经济负担和心理负担^[1], 是临床抗细菌感染棘手的难题之一。肺炎克雷伯菌是寄生于人体呼吸道和肠道内的常见条件致病菌和医源性感染菌, 是呼吸道感染、肠道感染、泌尿道感染和全身血流感染常见致病菌之一。近年来, 随着第3代头孢菌素在临床的大量使用, 肺炎克雷伯菌的耐药率以及产 ESBLs 呈逐年上升趋势。据中国细菌耐药监测网显示, 2016 年我国肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株检出率平均为 25.2%, 但不同地区、不同医疗机构间检出率相差较大, 其中最大为 47%, 最小为 0^[2]。文献报道, 同一医疗机构在不同时间、不同科室及不同标本间肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株检出率并不相同^[3-5]。鄂东医疗集团是黄石市最大的医疗集团, 下属包括黄石市中心医院、黄石市中医医院和黄石市妇幼保健院, 年住院量超过 10 万人次, 其中鄂东医疗集团市中医医院是黄石市传染病医院, 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌是分离率最高的病原菌之一, 每年有很多患者因抗感染治疗不及时或抗菌药物选择不适宜导致治疗失败, 因此了解产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的分离趋势、临床分布及其对常用抗菌药物的药敏趋势, 对产 ESBLs 肺炎克雷伯菌感染的治疗具有重要意义。因此, 本文对 2015—2017 年鄂东医疗集团临床微生物科分离的肺炎克雷伯菌及产 ESBLs 菌株的临床分布特点、标本分布及耐药性进行监测, 为临床治疗肺炎克雷伯菌及产 ESBLs 菌株感染提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

回顾性分析 2015 年 1 月—2017 年 10 月鄂东医

疗集团临床科室送检的各种临床标本中分离的肺炎克雷伯菌, 排除同一患者相同部位的同一菌株。

1.2 菌株鉴定及药敏试验

细菌分离培养按《全国临床检验操作规程》^[6]进行操作, 所有送检标本均在采集后先涂片, 合格后再接种培养, 不合格标本重新取样涂片, 直到合格为止, 应用法国生物梅里埃公司生产的 VYTEK-32 微生物全自动分析仪鉴定菌株。体外药敏试验采用 Kirby-Bauer 纸片琼脂扩散法, 药敏结果根据美国临床实验室标准化协会 (CLSI) 标准^[7]进行判断。同一患者多次分离到的同一菌株不重复计入, 耐药性分析根据首次药敏结果计入。ESBLs 确诊试验采用 CLSI 2012 年推荐的 ESBLs 纸片法筛选和酶抑制剂增强纸片法确证, 质控菌株采用中国食品药品检定研究院提供的肺炎克雷伯菌 ATCC700603 和大肠埃希菌 ATCC25922。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析, 用分离率分析分离的产 ESBLs 肺炎克雷伯菌占肺炎克雷伯菌菌株的百分比; 用构成比分析细菌耐药性的相对构成。

2 结果

2.1 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌菌株分离情况

2015—2017 年共分离出肺炎克雷伯菌 2 038 株, 其中产 ESBLs 菌株 742 株, 占 36.41%。产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的分离数和分离率呈逐年递增的趋势, 见表 1。

2.2 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的标本来源分布

2015—2017 年分离的产 ESBLs 肺炎克雷伯菌主要来自痰液、分泌物、尿液、引流液、血液及腹

表 1 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的分布

Table 1 Distribution of ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae*

时间	n/株	产 ESBLs 菌株数	分离率/%
2015	638	198	31.03
2016	688	242	35.17
2017	712	302	42.42
合计	2 038	742	36.41

腔液等,痰液、尿液、引流液和腹腔液的分离率较高。不同时间段各标本的产ESBLs肺炎克雷伯菌的分离率均呈上升趋势,其中痰液、尿液、引流液和腹腔液标本的产ESBLs肺炎克雷伯菌的分离率上升趋势更明显;血液和分泌物标本的产ESBLs肺炎克雷伯菌的分离率基本稳定。见表2。

2.3 产ESBLs肺炎克雷伯菌的科室分布

2015—2017年,分离的产ESBLs肺炎克雷伯菌主要来自于呼吸内科、ICU、神经外科、烧伤整

形科、普外科、泌尿外科等,其中ICU、呼吸内科、神经外科、烧伤整形科、血液内科和肿瘤内科的分离率较高。各科室产ESBLs肺炎克雷伯菌的分离率均呈上升趋势,其中ICU、呼吸内科、神经外科、烧伤整形科、血液内科和肿瘤内科产ESBLs肺炎克雷伯菌的分离率上升趋势更明显;普外科、泌尿外科、儿科、妇产科和内分泌科产ESBLs肺炎克雷伯菌的分离率基本稳定。产ESBLs肺炎克雷伯菌的科室分布见表3。

表2 产ESBLs肺炎克雷伯菌的标本来源分布

Table 2 Sample source distribution of ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae*

标本	2015年			2016年			2017年		
	n/株	产ESBLs菌株数	分离率/%	n/株	产ESBLs菌株数	分离率/%	n/株	产ESBLs菌株数	分离率/%
痰液	167	51	30.54	178	64	35.96	175	77	44.00
分泌物	144	43	29.86	152	47	30.92	154	51	33.12
尿液	121	35	28.93	117	44	37.61	122	58	47.54
引流液	75	31	41.33	86	35	40.70	96	50	52.08
血液	63	24	38.10	72	28	38.89	83	32	38.55
腹腔液	51	12	23.53	63	21	33.33	64	30	46.88
其他	17	2	11.76	20	3	15.00	18	4	22.22
合计	638	198	31.03	688	242	35.17	175	77	44.00

表3 产ESBLs肺炎克雷伯菌的科室分布

Table 3 Department distribution of ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae*

科室	2015年			2016年			2017年		
	n/株	产ESBLs菌株数	分离率/%	n/株	产ESBLs菌株数	分离率/%	n/株	产ESBLs菌株数	分离率/%
ICU	51	21	41.18	56	27	48.21	52	31	59.62
呼吸内科	85	32	37.65	89	37	41.57	95	48	50.53
普外科	81	19	23.46	84	21	25.00	84	25	29.76
泌尿外科	72	21	29.17	77	27	35.06	82	30	36.59
神经外科	62	23	37.10	71	30	42.25	73	37	50.68
儿科	59	12	20.34	60	13	21.67	57	15	26.32
烧伤整形科	46	20	43.48	57	27	47.37	65	39	60.00
肾内科	42	10	23.81	41	10	24.39	38	10	26.32
妇产科	39	8	20.51	41	10	24.39	42	13	30.95
血液内科	34	11	32.35	38	15	39.47	40	20	50.00
肿瘤内科	32	11	34.38	35	14	40.00	38	20	52.63
内分泌科	28	8	28.57	30	9	30.00	32	11	34.38
其他	7	2	28.57	9	2	22.22	14	3	21.43
合计	638	198	31.03	688	242	35.17	712	302	42.42

2.4 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对抗菌药物的敏感性

分离的产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南和阿米卡星的敏感率较高 (>80%), 对头孢曲松、庆大霉素、头孢他啶和磺胺甲噁唑的敏感率较小 (<50%)。2015—2017 年分离的产 ESBLs 肺

炎克雷伯菌对阿米卡星、头孢西丁的敏感率基本稳定, 对阿莫西林克拉维酸钾、哌拉西林舒巴坦、头孢哌酮舒巴坦和左氧氟沙星的敏感率呈逐年下降趋势, 其中左氧氟沙星的敏感率下降最明显, 2017 年的敏感率仅为 43.75%。见表 4。

表 4 ESBLs 肺炎克雷伯菌对常用抗菌药物的敏感性

Table 4 Drug sensitivity of ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae* against common antibacterial drugs

抗菌药物	2015 年		2016 年		2017 年	
	敏感株数	敏感率/%	敏感株数	敏感率/%	敏感株数	敏感率/%
阿米卡星	160	80.81	199	82.23	248	82.12
庆大霉素	104	52.53	105	43.39	136	45.03
阿莫西林克拉维酸钾	137	69.19	142	58.68	181	59.93
哌拉西林舒巴坦	151	76.26	154	63.64	189	62.58
头孢他啶	97	48.99	101	41.74	124	41.06
头孢曲松	102	51.52	113	46.69	126	41.72
头孢哌酮舒巴坦	165	83.33	187	77.27	195	64.57
头孢吡肟	131	66.16	137	56.61	211	69.87
头孢西丁	144	72.73	164	67.77	214	70.86
氨基曲南	116	58.59	138	57.02	157	51.99
左氧氟沙星	131	66.16	127	52.48	132	43.71
亚胺培南	178	89.90	203	83.88	256	84.77
美罗培南	183	92.42	223	92.15	265	87.75
磺胺甲噁唑	107	54.04	105	43.39	121	40.07

3 讨论

3.1 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌菌株分离情况

本研究结果显示, 鄂东医疗集团产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的分离率达 36.41%, 大于我国平均分离率, 但与报道的 0~47% 相比, 属于居中水平^[2], 与关幼华等^[8]报道的 34.8% 基本一致。动态监测显示, 2015—2017 年产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的分离率呈递增趋势。文献报道感染产 ESBLs 细菌的危险因素主要有侵袭性设备使用、气管插管、动静脉插管、呼吸机的使用、泌尿道插管等^[9], 环境中定植的产 ESBLs 细菌, 患者以前使用过抗菌药物特别是第 3 代头孢菌素^[10]。尽管近年来鄂东医疗集团开展的逐步提高微生物送检率、减少抗菌药物经验性用药, 规范围手术期抗菌药物用药选择、减少抗菌药物预防用药使用率和疗程, 开展感染患者多学科会诊制度、减少抗菌药物滥用及乱用等专项活动, 使抗菌药物使用率和合理用药较前明显好转, 但是在围手术期预防用药中选用第 3 代头孢菌素在经验性抗感

染治疗中, 仍有个别医生不做病情评估, 盲目选择广谱抗菌药物等现象仍然存在。

3.2 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的标本来源分布

产 ESBLs 肺炎克雷伯菌主要分布在痰液、分泌物、尿液、引流液、血液及腹腔液等标本, 动态监测显示, 所有标本的产 ESBLs 肺炎克雷伯菌分离率均呈明显上升趋势, 其中腹腔液、引流液和分泌物的分离率较高。腹腔液、引流液和分泌物的大部分患者有创操作, 且病情较重, 患者长期卧床, 抵抗力下降等, 证实了产 ESBLs 肺炎克雷伯菌易于发生于老年、基础疾病重、机体免疫力低、接受有创操作的患者等^[11]。本研究中也发生很多定植菌存在, 主要存在于痰液和尿液中, 提示医生应根据患者的临床表现, 排除定植菌, 合理使用抗菌药物。

3.3 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的科室分布

在科室分布中, ICU、烧伤整形科、神经外科的产 ESBLs 肺炎克雷伯菌分离率较高, 与这些科室的患者基础情况差, 病情较重, 常需使用机械通气,

多种导管的置入相关,也与这些科室患者多长期、大量给予广谱抗菌药物有关^[12]。提示这些科室临床医生应更加注意抗菌药物的合理使用,同时医生和护师做好相应的医院感染防控工作,对产 ESBLs 肺炎克雷伯菌患者进行接触隔离措施,避免产 ESBLs 肺炎克雷伯菌在科室流行甚至爆发。

3.4 产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对抗菌药物的敏感性

文献报道,我国大部分地区肺炎克雷伯菌携带的 ESBLs 基因型主要以 CTX-M-14、CTX-M-15 为主,CTX-M 型 ESBLs 对酶抑制剂、碳青霉烯类和头孢西丁敏感,但对常用头孢菌素类耐药^[13];同时产 ESBLs 肺炎克雷伯菌株常携带耐磺胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类等多种抗菌药物的耐药基因^[14],为临床治疗带来困难。本研究结果显示,鄂东医疗集团产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对阿米卡星、头孢西丁的敏感率无大的波动,这与阿米卡星肾毒性较大导致使用率较小、头孢西丁对 β -内酰胺酶高度稳定有关;阿莫西林克拉维酸钾、哌拉西林舒巴坦、头孢哌酮舒巴坦和左氧氟沙星的敏感率呈逐年下降趋势,可能与这些药物的临床使用率高相关,特别是头孢哌酮舒巴坦和左氧氟沙星,现已成为鄂东医疗集团经验性抗感染治疗的首选药,建议临床应足够重视,给予保护性使用;产 ESBLs 肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南的敏感率呈下降趋势,但仍保持较高的抗菌活性,尽管碳青霉烯类是相关治疗指南推荐的治疗产 ESBLs 菌株感染的首选药^[15],但是敏感率下降应引起临床足够重视,以免出现耐碳青霉烯类药物的肺炎克雷伯菌。

综上所述,鄂东医疗集团产 ESBLs 肺炎克雷伯菌的分离率高于全国平均水平,且不同标本和不同科室其分离率不完全相同,临床医生应根据其临床分布特点,合理选择抗菌药物,延缓产 ESBLs 菌株耐药性的出现,同时积极送细菌学培养,根据药敏结果选择抗菌药物,保护性的减少碳青霉烯类药物的使用,避免多重耐药及全耐药菌株的出现。

参考文献

[1] Maslikowska J A, Walker S A, Elligsen M, et al. Impact of infection with extend spectrum β -lactamase producing *Escherichia coil* or *Klebsiella species* on outcome and hospitalization cost [J]. *J Hosp Infect*, 2016, 92(1): 33-41.

[2] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016 年中国 CHINET 细

菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.

[3] 李慧娟,周东鹏,赵楠. 2011-2013 年肺炎克雷伯菌的分布与耐药性变迁 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(12): 2670-2672.

[4] 杨小敏,闫卫利,封继宏. 2011—2014 年天津中医药大学第二附属医院肺炎克雷伯菌的分布及耐药性分析 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(5): 587-590.

[5] 崔畅,朱卫民,唐小红. 2010—2013 年我院肺炎克雷伯菌感染的临床及耐药分析 [J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(5): 372-376.

[6] 卫计委医政管理局. 全国临床检验操作规程 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[7] CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 21th Informational Supplement* [S]. 2012: M100-S15.

[8] 关幼华,刘世平,区云枝,等. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及产超广谱 β -内酰胺酶细菌流行状况及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(10): 2456-2458.

[9] Boyer A, Couallier V, Clouzeau B, et al. Control of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* nosocomial acquisition in an intensive care unit: a time series regression analysis [J]. *Am J Infect Control*, 2015, 43(12): 1296-1301.

[10] Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, et al. Rate of transmission of extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* without contact isolation [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(11): 1505-1511.

[11] 黄素玲. 产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌的临床分布及耐药性分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(2): 182-185.

[12] 黄云昆,朱雯梅,姚瑶,等. 昆明市延安医院 2001-2012 年产超广谱 β 内酰胺酶大肠埃希菌耐药性变迁 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(2): 146-148.

[13] 沈继录,朱德妹,吴卫红,等. 革兰阴性杆菌碳青霉烯酶产生与细菌耐药性关系的研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(4): 408-414.

[14] Kuenzli E, Jaeger V K, Frei R, et al. High colonization rates of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in Swiss travellers to South Asia-a prospective observational multicentre cohort study looking at epidemiology, microbiology and risk factors [J]. *BMC Infect Dis*, 2014, 57(14): 528-537.

[15] 周华,李光辉,陈佰义,等. 中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(24): 1847-1856.